



TITLE:

ルースな分子機械の力学的モデル
(複雑な多谷ポテンシャルエネルギー
一面上で生起する動力学的問題-
力学的決定性と統計性の中間領域
を探索(第2回)-,研究会報告)

AUTHOR(S):

中川, 尚子; 金子, 邦彦

CITATION:

中川, 尚子 ...[et al]. ルースな分子機械の力学的モデル(複雑な多谷ポテンシャルエネルギー一面上で生起する動力学的問題-力学的決定性と統計性の中間領域を探索(第2回)-,研究会報告). 物性研究 2002, 78(4): 392-396

ISSUE DATE:

2002-07-20

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/97264>

RIGHT:

ルースな分子機械の力学的モデル

茨城大学

中川尚子

東京大学

金子邦彦

20 世紀の生物研究では、DNA をはじめとした様々な生体分子の物理化学的な研究が進み、生命現象を分子に還元して理解するのが主流となった。生物個体は、自動車や飛行機のような身の回りにある機械（マクロマシン）とのアナロジーで、生体分子を組み合わせた機械として描かれるようになった。きっと多くの人がこの機械的生命像には違和感を覚えているにちがいない。そろそろ新しい世紀になったことだし、ヒトゲノム計画も一段落したようだし、これまでの機械的描像から一步先に進みたい頃合いだと思っている人も多かろう。この研究もそのような意図のもとに、生体分子の機能発現レベルからアプローチを試みようというものである。

機械的描像の根幹にある生体分子は、分子機械という言葉に代表されるように、それ自体が自ずから機械のように働くものとされている。一般的には、生体分子は反応過程において構造変化を起こし、その変化が一对一に機能発現に直結すると考えられている。具体例を求めて教科書などを紐とき、そこに詳解されている分子機械の機能発現の様子（順を追った構造変化）を見ると、全くもって誰かが微細に分子を操作していると思えない、本当に「良くできた機械」として動いている。この過程を、「こりゃ嘘に違いないや」と思う人もいれば、「生体分子ってなんて素晴らしいんだ」と感動する人もいるだろう。確かになかなか素晴らしいのだけど、ちょっと機械的すぎないだろうか。とりあえず、以下のような答えを与えられるべき疑問を呈することが出来る。タンパク質のような複雑な高分子ではそれ自体が大きく揺らいでいるはずで、常温でいつでも同じ形態であることも、反応に応じてカチカチと精密な構造変化を経ていくことも、非常に困難なのではないか？この疑問は分子機械とマクロマシンの決定的な違い – 常温の生体分子（分子機械）には揺らぎの存在が無視できない – に起因している。

このようなマクロマシン描像の問題点を見据えて、生体分子自体の揺らぎや本質的柔らかさが分子機械の機能発現に必要不可欠とするルースカップリング仮説が、大沢たちによって提唱された。（彼ら是对比的にマクロマシン描像をタイトカップリング仮説と呼んだ。）残念ながら、現在までルースカップリング仮説は具体的な形（モデル）で記述されないままであるが、一方で、分子モーター

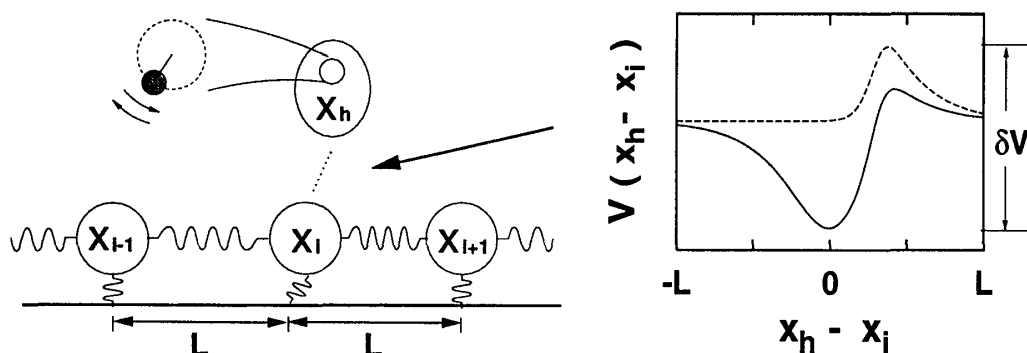


図 1: モデルのプロファイル。ポテンシャル V (右) の形状は モーターの内部自由度 (θ) によって変化する。実線は $\theta = 0$ の場合で、点線は $\theta = \pi$ の場合。平衡状態では $\theta \simeq 0$ である。エネルギー励起は、内部自由度を瞬間的にキックして運動エネルギーを E_0 まで増加させることによって導入する。

を用いた最近の 1 分子計測実験では、1 分子自身の大きな揺らぎの存在や機能発現の非タイト性（反応と機能発現が一对一に対応しないこと）が示唆された。さらに、反応エネルギーが分子内に長時間蓄積される異常緩和現象や、分子の応答が振動的になるなどダイナミカルな一面の存在も示唆され、豊かな分子機械の世界の一部を引き出すことに成功しはじめている。

マクロマシン描像で作動する分子機械は、動作の精密さ故に、動作環境をかなり厳密に決めてやらないと動作できない（微妙な環境の変化や揺らぎに弱い）だろう。しかし、実際に各分子機械が動作する際には、生体内の少々の変化にうまく適応し機能発現に対するロバストさを保持しないことには、生命維持に有効であるとは考え難い。制御しようのない種々の条件（分子機械自体の状態やそれを取り巻く環境）に対してはフレキシブルな応答をし、そのフレキシブルな応答にも関わらず、機能発現という一面に関してだけはかなり硬い応答ができる（ほぼ必ず機能を果たす）、というのが理想的なルースカップリング的分子機械（柔らかい機械）の姿ではなかろうか。本講演では、このようなルース的特徴を示す簡単モデルの一例を示し、モデルを用いた結果を元にルースカップリング的機構に基づくエネルギー変換の特徴について述べたい。

モデルは、分子モーターの構成を念頭に置いて構築した（図 1）。平衡状態では詳細釣合を満たすことと励起以外に外部からの操作が存在しない **self-contained** なモデルであることを条件として満足させるため、**Langevin** 熱浴に弱く接する

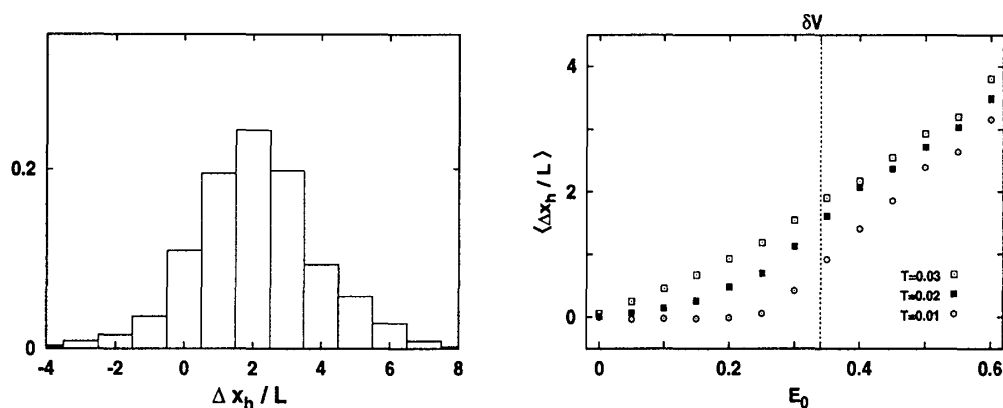


図 2: (左) 熱浴の温度 $T = 0.02$ 、励起エネルギー $E_0 = 0.4$ として、モーターの移動距離の分布を 1000 サンプルから作成した。(右) モーターの平均移動距離を、3 種類の熱浴の温度 (T) に関して、励起エネルギー (E_0) の関数として示した。

ハミルトン力学系で構成した。この枠組を採用することによって、励起後のダイナミクスによって引き起こされるエネルギー移動（利用）を自然に取り扱うことができる。モデルはフィラメントとモーターの 2 つの部分からなり、モーターにはエネルギー励起を受ける内部自由度（振り子）が含まれている。フィラメントとモーターの相互作用は図 1 の非対称ポテンシャルによっており、内部自由度 (θ) の状態によって（特に励起されている時に）変化をうける。図にあるように、フィラメントは平均間隔 L で並んだサイトからなり、モーターがあるサイトから隣に移動する（1 ステップの移動と表現する）にはポテンシャルの山を一つ越えなければならない。以下では、外部からのエネルギー励起をインプットとした時に、アウトプットとしてモーターの（フィラメントに沿った）方向性運動が得られるかということに着目する。励起（非平衡）状態での方向性運動の発現は、具体的に仕事をする機能の発現と捉えてよい。

数値計算によって励起後のモデルシステムの振舞いを観察すると、モーターのフィラメント上での正方向への方向性運動がアウトプットとして得られる。1000 サンプルの試行を行ない、緩和終了までのモーターの移動距離 (Δx_h) の分布を調べると図 2 (左) のようになり、ほとんどの試行においてモーターは正の方向へ移動していることが分かる。平衡状態では決して移動の方向性など生じないにも関わらず、非平衡状態を導入することによってこのような結果が得られることには新鮮な驚きを感じる。機能発現にはタンパク質の複雑さこそが重

要と想像しがちであるが、今採用しているのはかなり簡単な力学モデルではない。

インプットの際にはシステムの状態は一切考慮しないので、励起直後のモーターの内部自由度以外は全く制御されていない。つまり試行ごとの状態の揺らぎは普通の熱揺らぎの範囲で存在している。このような状態の不確かさにも関わらず、方向性運動はほぼ確実に実現されていることは注目に値する。図2（右）からもわかるように、この性質は幅広い温度域で得られ、励起エネルギーを増減させても成立している。さらにこの図から、モーターの平均移動距離は励起エネルギーに対してほぼ比例的に増加する（つまりモーターが出来る仕事が大きくなる）ことがわかる。もし機能発現がタイトカップリング的メカニズムによって生じているのであれば、必要以上の励起エネルギーは利用されず散逸されることになるだろう。しかし、このモデルでは大きい励起エネルギーより多い方向性運動をもたらし、インプットとアウトプットが一定の効率関係になるように自己組織化されていると推測できる。

正への方向性という点ではかなり硬い応答をする一方で、何ステップ動くかという点に関してはかなりの不確定性があり（図2（左）参照）、各試行ごとの移動距離に関しては予言できない。システムのダイナミクスはカオス的であり、ほんの少しの状況の差によって、得られるアウトプットが全く異なってくるためである。アウトプットの揺らぎの大きさには平均移動距離との間に明確な対応関係があり、統計的にある量の仕事を得るにはある大きさの揺らぎが不可避免的に伴うことが示唆される。おやと思われた方も多かろう。これまでの記述によれば機能発現の入口にも出口にも大きな揺らぎがある。なんで機能を果たす（一方向に動く）ことに関してだけはほぼ決定的なのか理解できない。方向性運動の出現に際しては、励起状態からの緩和過程でフィランメントとモーターの運動の間に強い相関（この場合は逆位相での振動）が一時的に生じる様子が観察される。つまり、今のモデルで機能が発現される場合には、様々な状況下で励起された後に、そこからの緩和過程で励起された状況を忘れてしまい、この特徴的ダイナミクスが実現されるようなローカルな状況をシステムが自ずから実現していくようである。

以上まとめると、このシステムはインプット時の状態の揺らぎに幅広く対応してほぼ確実に機能を果たせるフレキシブルな機械として作動しており、フレキシブルな機能発現にはアウトプットの幅広い揺らぎを伴う。いわゆる機械的というのとは異なる、なんともルースな（柔らかい、フレキシブルな）機械ではなかろうか。こういう揺らぐ機械を念頭において考えた生命像は、これまで

の機械的生命像とはなんだかとても違ってきそうな気がする。

モデル

$$\begin{aligned}
 m_c \ddot{x}_i &= -m_c \gamma \dot{x}_i + \sqrt{2m_c \gamma T} \xi_i(t) \\
 &\quad - K_c \left\{ (x_i - iL) + \left(x_i - \frac{x_{i-1} + x_{i+1}}{2} \right) \right\} - \frac{\partial V(x_h - x_i)}{\partial x_i}, \\
 m_h \ddot{x}_h &= -m_h \gamma \dot{x}_h + \sqrt{2m_h \gamma T} \xi_h(t) - \sum_i \frac{\partial V(x_h - x_i)}{\partial x_h}, \\
 m_\theta \ddot{\theta} &= - \sum_i \frac{\partial V(x_h - x_i)}{\partial \theta},
 \end{aligned}$$

T は熱浴の温度、 γ は熱浴との間の摩擦係数、 $\xi_\alpha(t)$ は Gaussian white noise とする。 K_c と L はフィラメント（1次元鎖）の要素間のバネ定数と自然長。 m_c , m_h と m_θ は各要素の質量を表す。相互作用ポテンシャル V は図1にあるような非対称型。ここで述べた結果は T 、 E_0 以外のパラメーターは全て固定して得られた結果である。

参考文献

- [1] F. Oosawa, Genes Cells 5, 9-16 (2000), F. Oosawa and S. Hayashi, Adv. Biophys., **22**, 151-83 (1986)
- [2] A. Ishijima, H. Kojima, T. Funatsu, M. Tokunaga, H. Higuchi and T. Yanagida, Cell **92**, 161 (1998)
- [3] K. Kitamura, M. Tokunaga, A. Hikikoshi-Iwane and T. Yanagida, Nature **397**, 129-134 (1999)
- [4] T. Wazawa, Y. Ishii, T. Funatsu and T. Yanagida, Biophys. J., **78**, 1561-1569 (2000)
- [5] C. Shingyoji, H. Higuchi, M. Yoshimura, E. Katayama and T. Yanagida, Nature **393**, 711-714 (1998)